Les antidiabétiques oraux



Dr NEHAR
Service Diabétologie
Hôpital central de l'armée

2015-2016

Introduction

- DT2 Motif fréquent de consultation.
- Problème de santé publique (véritable « épidémie » -survenue des complications)
- DT2 (maladie cardiovasculaire)
- Intérêt d'une prise en charge précoce, Globale et adaptée (âge, comorbidités, sévérité et ancienneté du diabète)
- PEC : multiples facettes RHD-Education ,medts-suivi facteurs cv et recherche et trt des cpl° chr



s'appuie sur la participation active du patient.

Prévision et prévalence


En 2011,**366 millions** diabète




d'ici 2030,**552 millions**




Diabète de type 2 :**en hausse** dans tous les pays.


80 % DS : **pays à faible et moyen revenu.**


183 millions (50 %) non **diagnostiqués**.



2011 Le diabète **4,6 millions** DC

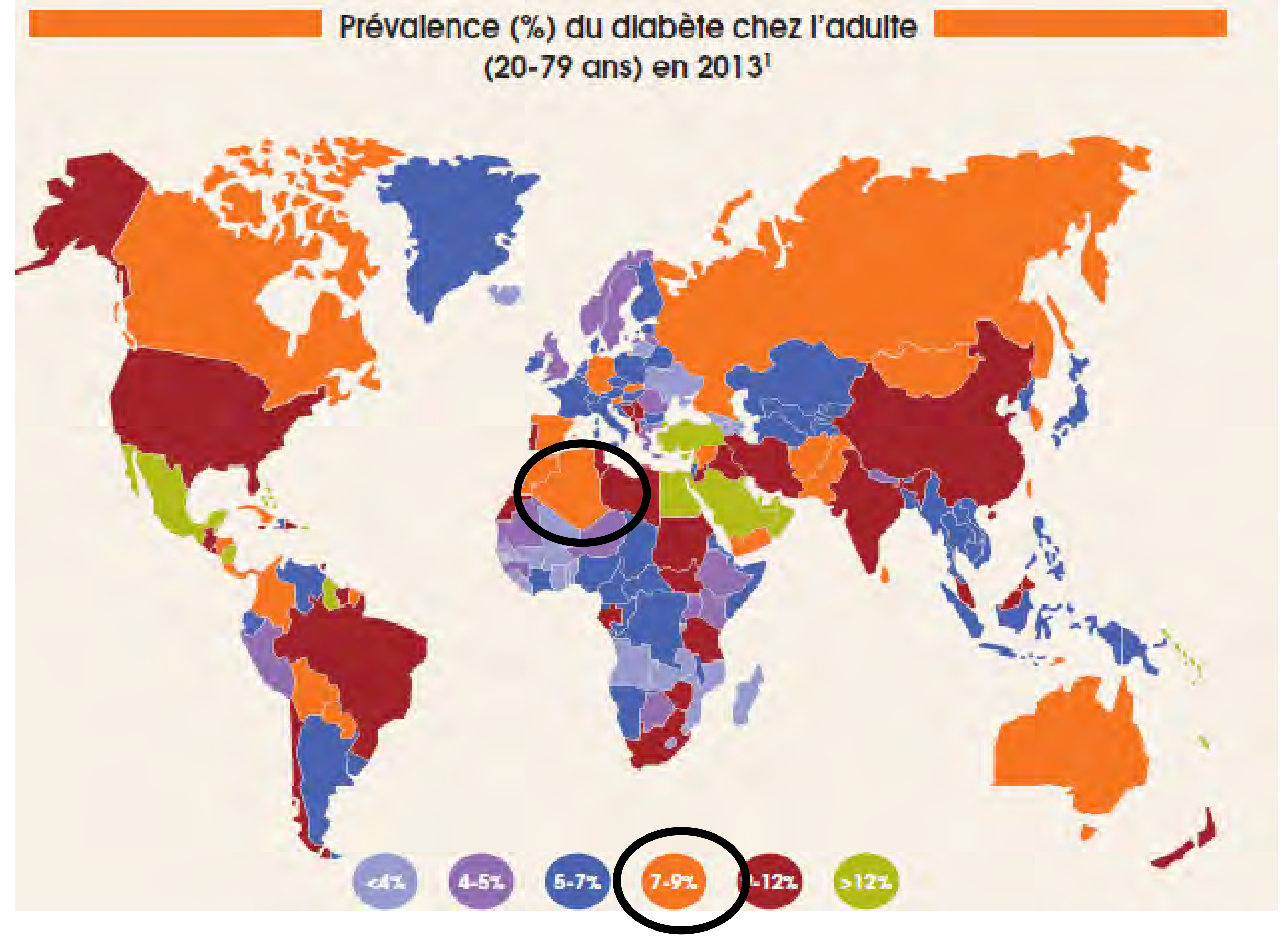
C. Treillard APRHOC 2006 Tulle

Les Antidiabétiques oraux

LE TRAITEMENT ORAL  DIABETE de TYPE 2

DIABETE DE TYPE 2 : **90% DES DIABETES**

- Age : 40 ans
- Surcharge pondérale
- Antécédents familiaux de diabète
- Diabète sucré durant une grossesse
- Accouchement d'un bébé pesant plus de 4 kg
- HTA
- Dyslipidémie
- Tolérance diminuée au glucose
- Hyperglycémie modérée à jeun ;



Prévalence (%) du diabète chez l'adulte
(20-79 ans) en 2013[1]
<4%
4-5%
5-7%
7-9%
-12%
>12%

But du traitement

- Traitement oral = vise à normaliser les glycémies ou les ramener à un niveau acceptable avec comme objectifs :

- - **à court terme:** disparaître les symptômes cliniques du diabète et améliorer confort de vie du malade.

- - **à long terme:** prévenir ou retarder l'apparition des complications dégénératives responsables de la surmorbidité et de la surmortalité des diabétiques.

- la prise en charge globale des facteurs de risque CVR (tabac, HTA, dyslipidémie).

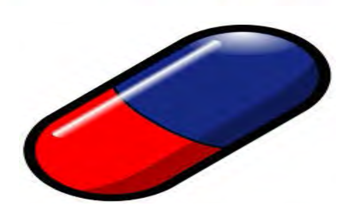
Les Moyens Thérapeutiques



Activité physique (toutes les étapes)



Diététique toutes (les étapes)



Traitements oraux



Analogues du GLP1



Insuline

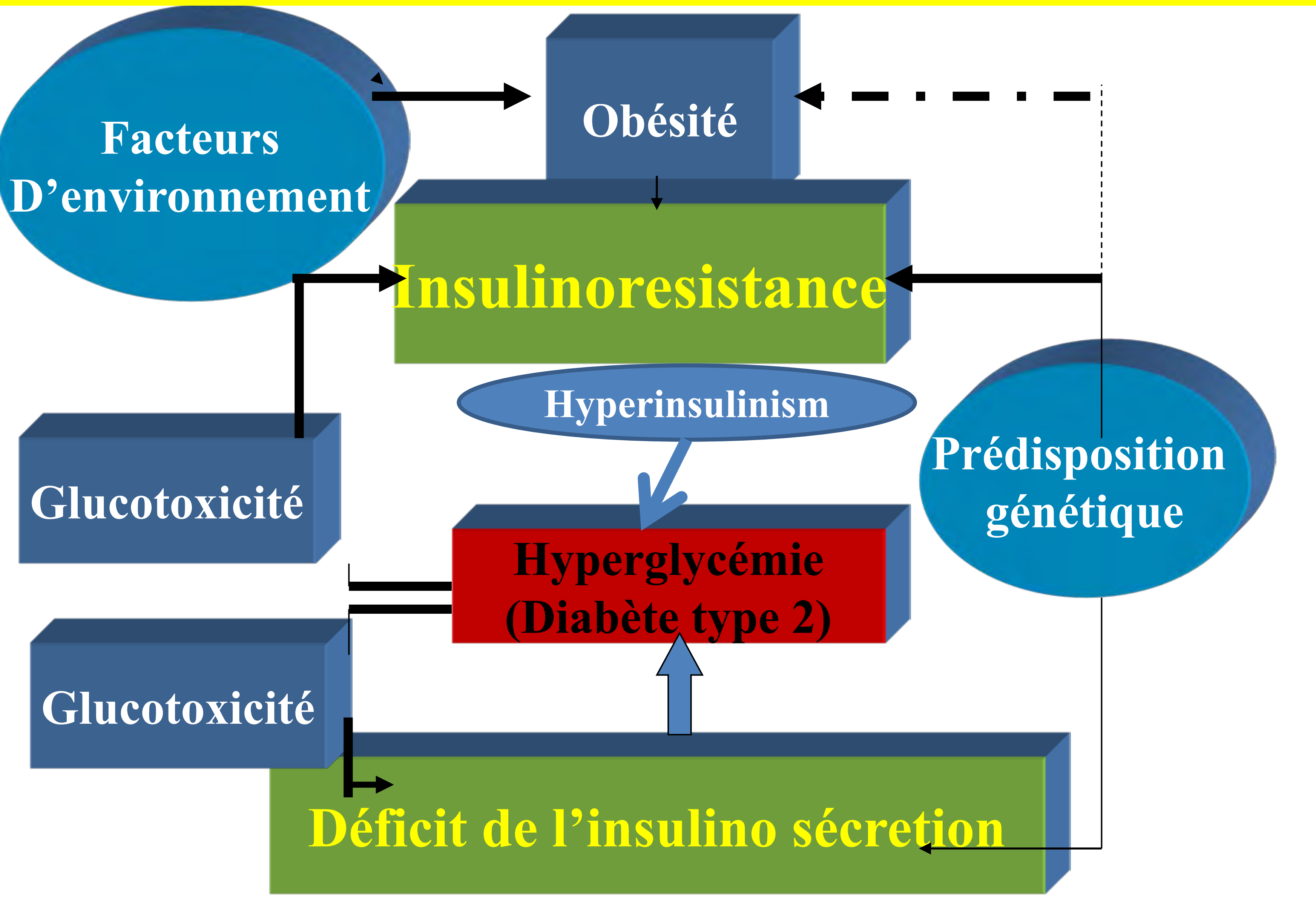
Histoire du traitement oral

La découverte des ADO remonte a la moitie du siècle dernier.(1940-1950)

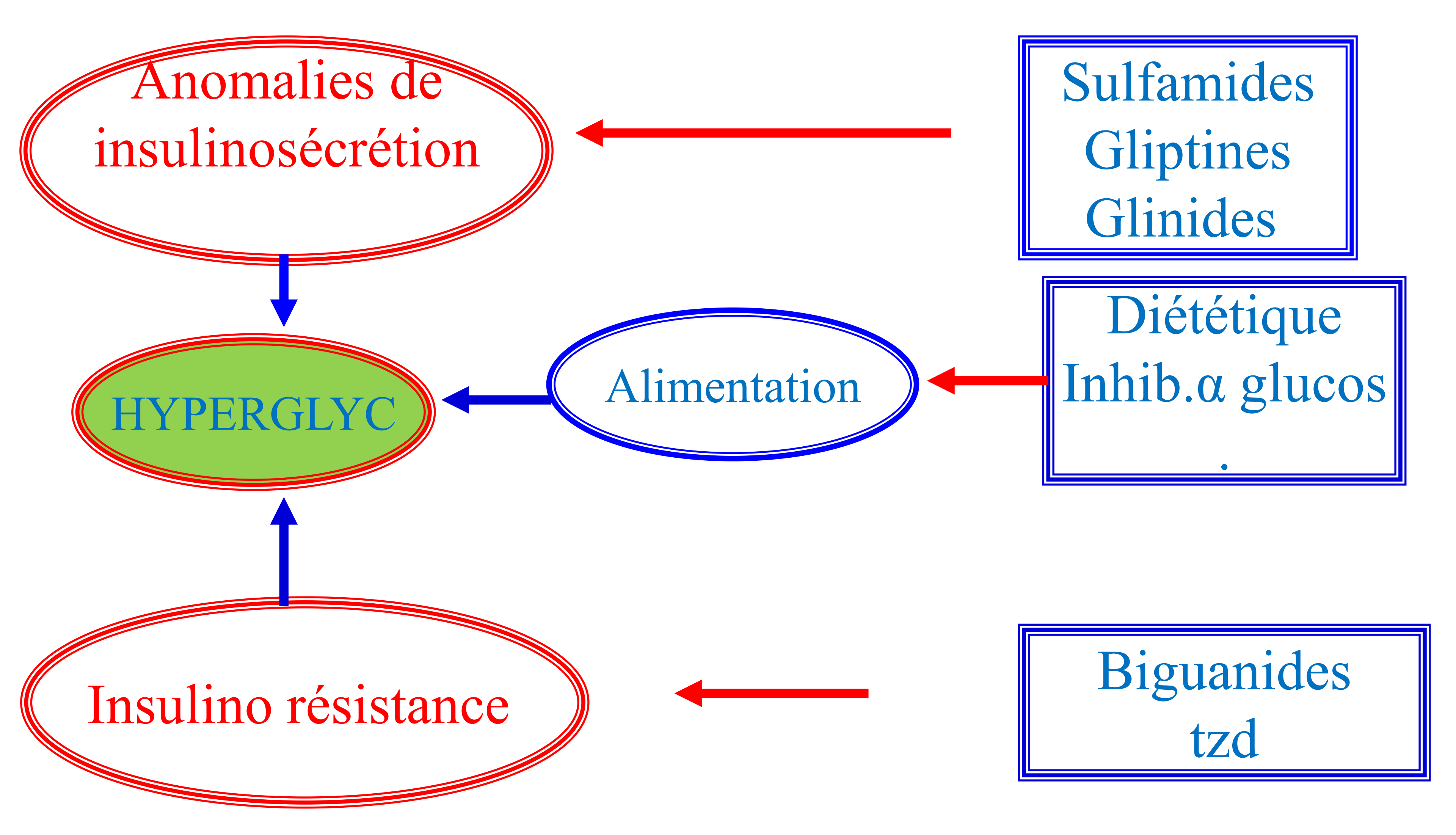
L'effet hypoglycémiant=sulfamides antibactériens **Montré 1942** par Marcel Jambon a Montpellier prouvé expérimentalement par Auguste Loubatieres **(1942-1944).**

- Les deux premiers sulfamides hypoglycémiants (tolbutamide et carbutamide) disponibles **1956**
- les biguanides metformine en **1959**
- Les glinides en **2000**
- Les glitazones au deuxième trimestre **2001**.
- Les gliptines (incrétines) **2007**

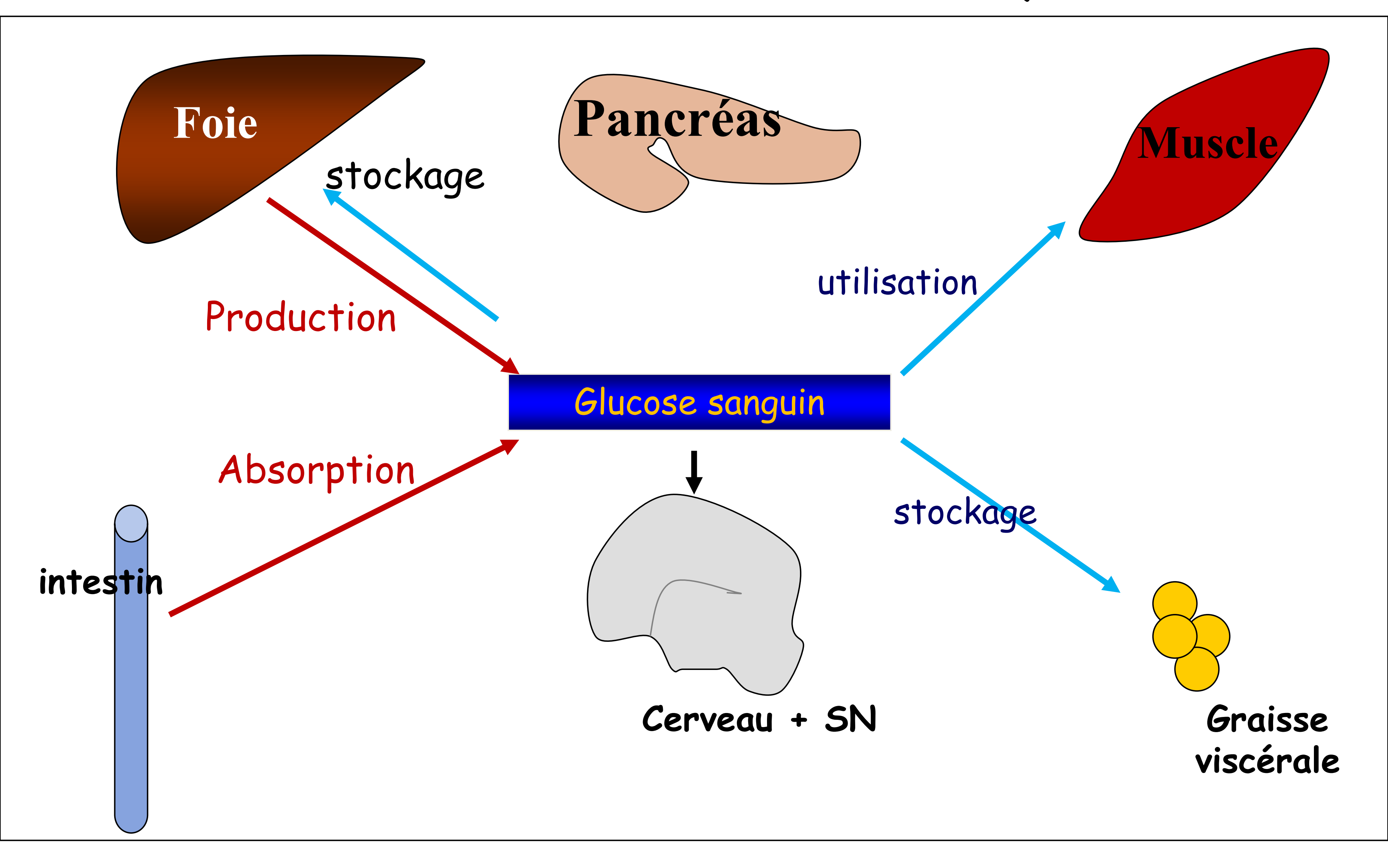
Etiologie du diabète Type 2 physiopathologie



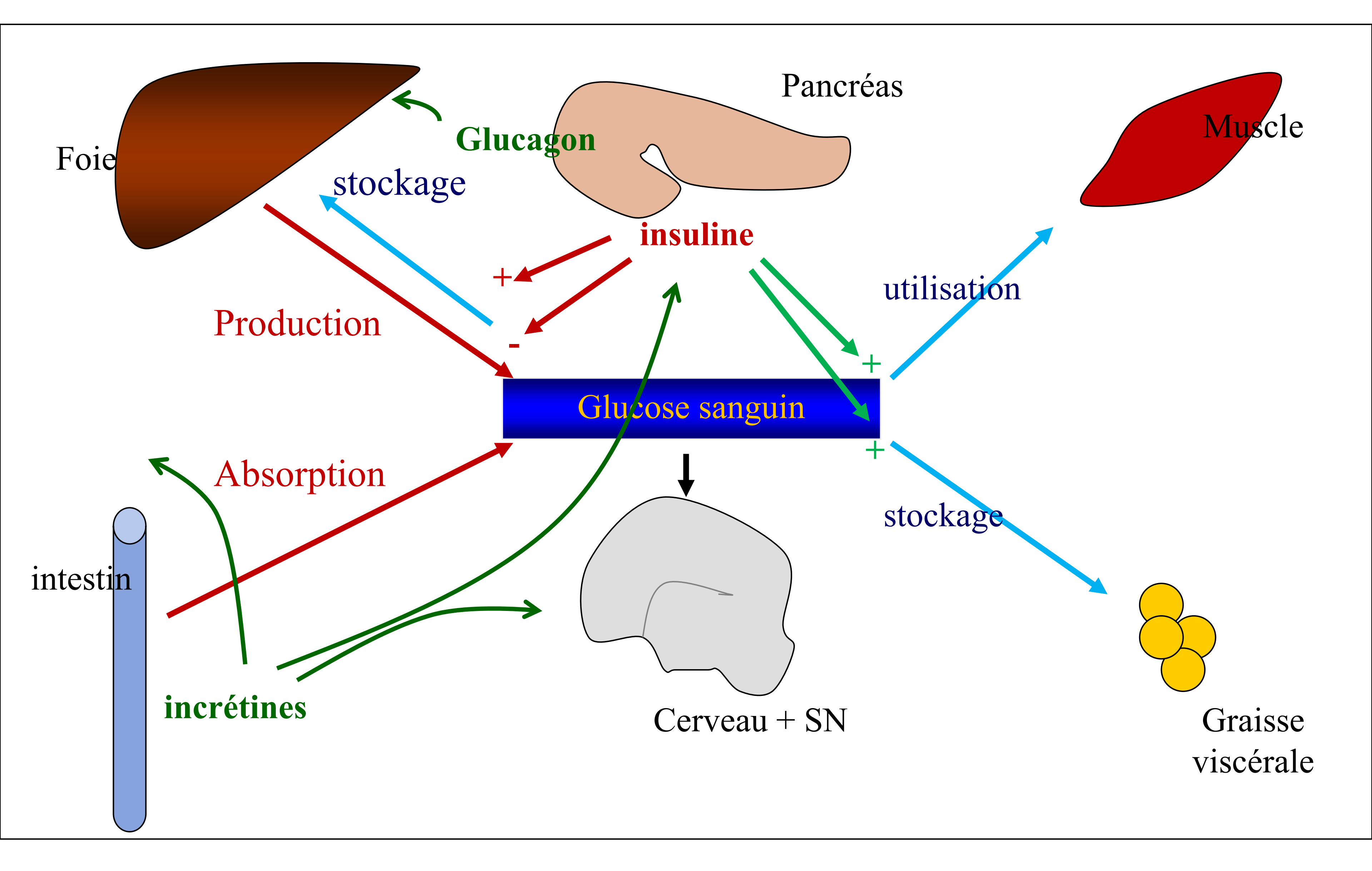
Traitement /Bases Physiopathologiques



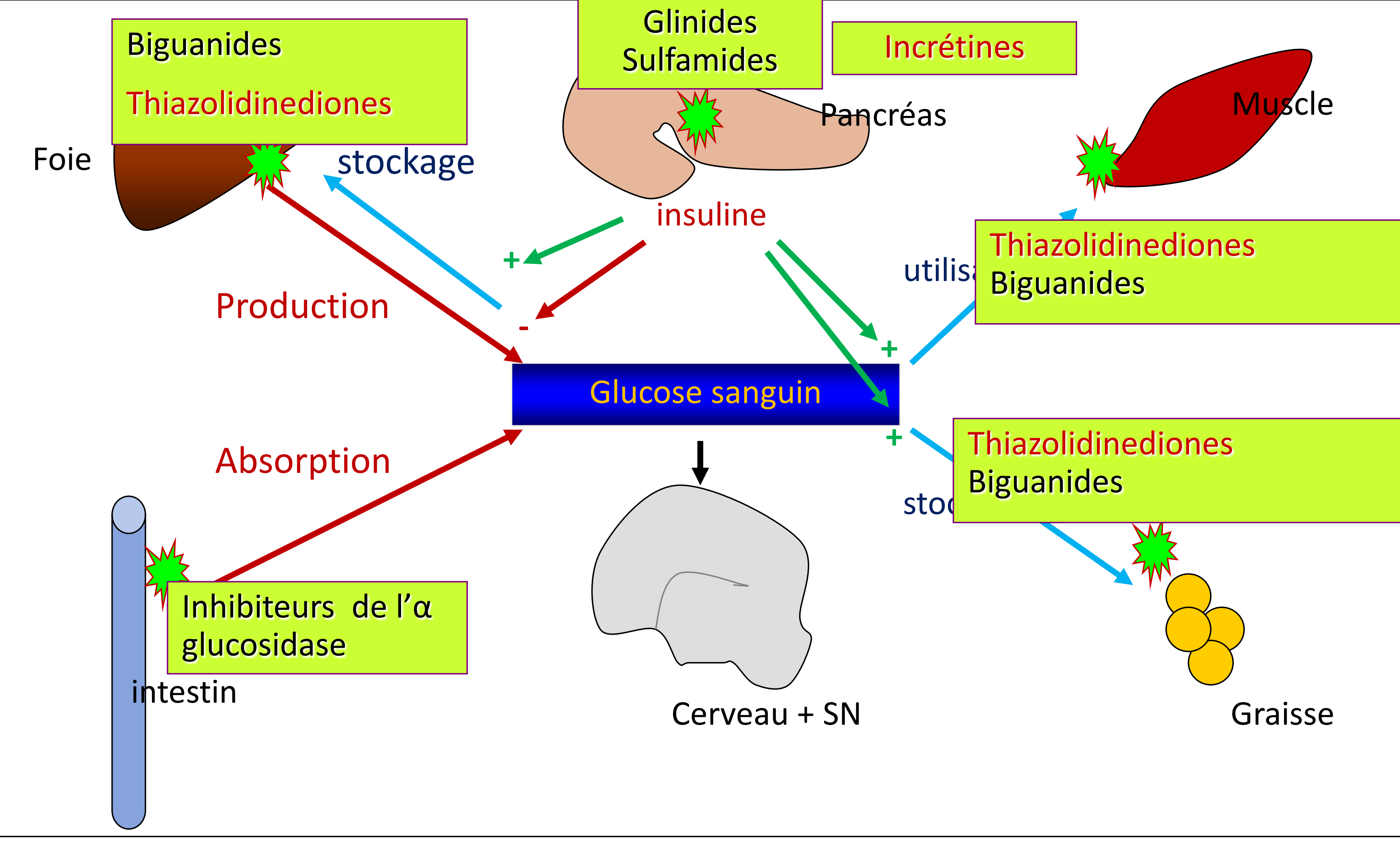
HOMÉOSTASIE GLYCÉMIQUE



HOMÉOSTASIE GLYCÉMIQUE



Médicaments hypoglycémiants



Antidiabétiques oraux

Inhibiteurs SGLT2

Insulino-sécréteurs

Insu-sensibilisateurs

Inhibiteurs α Glucosidases

Sulfamides
Glinides
Incrétines (- DPPIV)

Acarbose

Biguanides
Thiazolidinediones (glitazones)

A-INSULINO SENSIBILISATEURS

1-BIGUANIDES (Metformine)

2-THIAZOLIDINEDIONES

1-1 BIGUANIDE

DCI	®	Dosage/ cp (mg)	Elimination (p 100)	Posologie
Chlorhydrat de métformine	Glucophage	500 850 1000	80% Rénale	3000
Embonate de metformine	Stagid	700		2800

Effets de la metformine

Effets: **Anti hyperglycémiant de la Metformine**

- Augmente la sensibilité à l'insuline
- ↘ Néoglucogenèse hépatique ;inhibe la glycogénolyse
- ↑ Captation périphérique (muscle et TA) du glucose
- Stabilité pondérale pas de prise de poids
- Pas de risque d'hypoglycémie

Glycémie basale (20 à 30 %) GPP(10-20 %)
HbA1c de 1 à 2 % (-10 à 25 %)
Efficacité comparable/sulfamides hypoglycémiants
Effet protecteur cardio-vasculaire
Mort associée au diabète 18%
Mortalité globale 16%
IDM 18%
AVC 20%

Données pharmacocinétiques



- Soluble dans l'eau
- Biodisponibilité est de 50-60%
- Pic plasmatique : 1-2H
- Demi vie plasmatique : 5H
- Non liée au protéine
- Eliminée par voie rénale (métabolite actif+++)
- Dose maximale : 3000 mg/jour

la metformine

Contre-indications

Grossesse

Insuffisance rénale

Insuffisance hépatique

Insuffisance cardiaque

Insuffisance respiratoire

Anémie sévère

Effets secondaires

1-Troubles digestifs: colique abdominale, diarrhée, nausée

2-Acidose lactique: mortelle dans 50% cas

Pas d'hypoglycémie!!!!

La prescription en pratique



- **DT2 au DC:**
- surpoids
- Obésité
- normopoids

- Médicament : première intention +RHD
- débuter à dose progressive
- prendre au milieu ou à la fin des repas

- Arrêt 2 jours avant et après intervention chirurgicale ou opacification par produit de contraste (scanner ,UIV…).

Metformine

Mode d'action	• Réduit la sécrétion hépatique de glucose • Abaisse la glycémie à jeun
Réduction prévue de l'HbA_{1c}	~ 1,5 %
Réactions indésirables	• Effets secondaires GI • Acidose lactique (plutôt rare)
Effets sur le poids	Poids stable ou légère perte de poids
Effets CV	Effet bénéfique dans l'étude UKPDS

- ❑ La metformine seul hypoglycémiant oral qui n'entraîne pas de prise de poids effet favorable sur les complications micro- et macrovasculaires du diabète ainsi que sur la mortalité
- ❑ seul médicament oral que le patient diabétique garde toute sa vie .

Nathan DM *et al*. *Diabetes Care* 2006;29(8):1963-72.

En résumé

- La metformine se prend au moment des repas.

- Elle est parfois mal supportée sur le plan digestif entraînant des diarrhées ou des nausées. On évite ce type de complications en augmentant la dose très progressivement.

- Elle doit être arrêtée avant une intervention chirurgicale ou une radiographie nécessitant l'injection d'iode dans le sang.

- Elle ne doit plus être utilisée quand le cœur, le rein ou le foie fonctionnent très mal ou pendant la grossesse.

1-2 thiazolidinediones (glitazones)

■ Commercialisés en 2002 :

- utilisés : uniquement en association (metformine si surpoids, sulfamide si intolérance ou contre indication à la metformine)
- Les glitazones sont placées sous l'étroite surveillance des autorités sanitaires européennes depuis 2007.
- L'une d'elles, la rosiglitazone, a vu son (AMM) suspendue en Europe en septembre 2010. (augmentation du risque cardiovasculaire).

La (pioglitazone)suspendue juin 2011

(risque fracture phalanges et de cancer de vessie)

THIAZOLIDINES – DIONES (GLITAZONES)



1-Mode d'action : Insulinosensibilisateurs purs

stimulent récepteurs nucléaires PPARγ, régulation GLUT (tissus adipeux ,muscle squelettique) métabolisme lipidique

2- Améliore la sensibilité à l'insuline, notamment au niveau du tissu graisseux et du foie

3-Jouent rôle bénéfique sur les facteurs de risque cardio-vasculaire en diminuant TG; AGL;LDLch; et augmentant HDLc

4-Effet cytoprotécteur bêta et une protection contre l'apoptose.

TZD	T ½ (H)	Elimination	Posologie
Rosiglitazone (Avandia)(arrété)	3 - 4	Hépatique	4 - 8 mg /j 1 à 2 prise / j
Pioglitazone (Actos)	3 - 7	Hépatique	15 - 45 mg monoprise

pharmacocinétique

- **Absorption** : biodisponibilité (80-90%), non modifiée par la prise d'aliments
- **Liaison aux protéines plasmatiques** importante (>90%)
- **Métabolisme** hépatique (Contre indication : insuffisance hépatique)
- pas de contre indication en cas d'insuffisance rénale.



La prescription en pratique

- en bithérapie avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémiants
- En monothérapie si metformine contre indiquée ou mal tolérée
- L'association a l'insuline n'est pas recommandée (œdème)

LES GLITAZONES (insulinosensibilisateur)



Contre-indications

- grossesse, allaitement
- insuffisance cardiaque
- insuffisance hépatique
- insulinothérapie?

Effets secondaires

- prise de poids
- œdèmes MI(rétention hydrique)
- insuffisance cardiaque
- Cytolyse hépatique

Thiazolidinédiones

Mode d'action	Accroissent la sensibilité des muscles, des graisses et du foie à l'insuline endogène et exogène
Réduction prévue de l'HbA_{1c}	0,5 à 1,4 %
Réactions indésirables	Gain pondéral et rétention liquidienne, risque de fracture
Effets sur le poids	• Accroissement de l'adiposité sous-cutanée • Redistribution des dépôts viscéraux
Effets CV	• Risque deux fois plus grand d'ICC • Pioglitazone : Amélioration du profil lipidique et ⇓ potentielle du risque d'IM • Rosiglitazone : ⇑ potentielle du risque d'IM, profil lipidique athérogène

Nathan DM *et al*. *Diabetes Care* 2006;29(8):1963-72.

B- INSULINOSECRETEURS

1- SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS (SUR1)
2- GLINIDES (SUR 2)
3- INCRETINES

- Action = **stimulation insulino-sécrétion** en potentialisant les effets du glucose sur la cellule ß
- Liaison = récepteur spécifique (membrane de la cellule B)



1-Les sulfamide hypoglycémiants

- **Stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques**

- Les SH de 2° génération se caractérisent par :
  - une demi-vie plasmatique plus courte (inférieure à 24h)
  - puissance d'action importante

- Inefficaces si tarissement important de l'insulinosécrétion

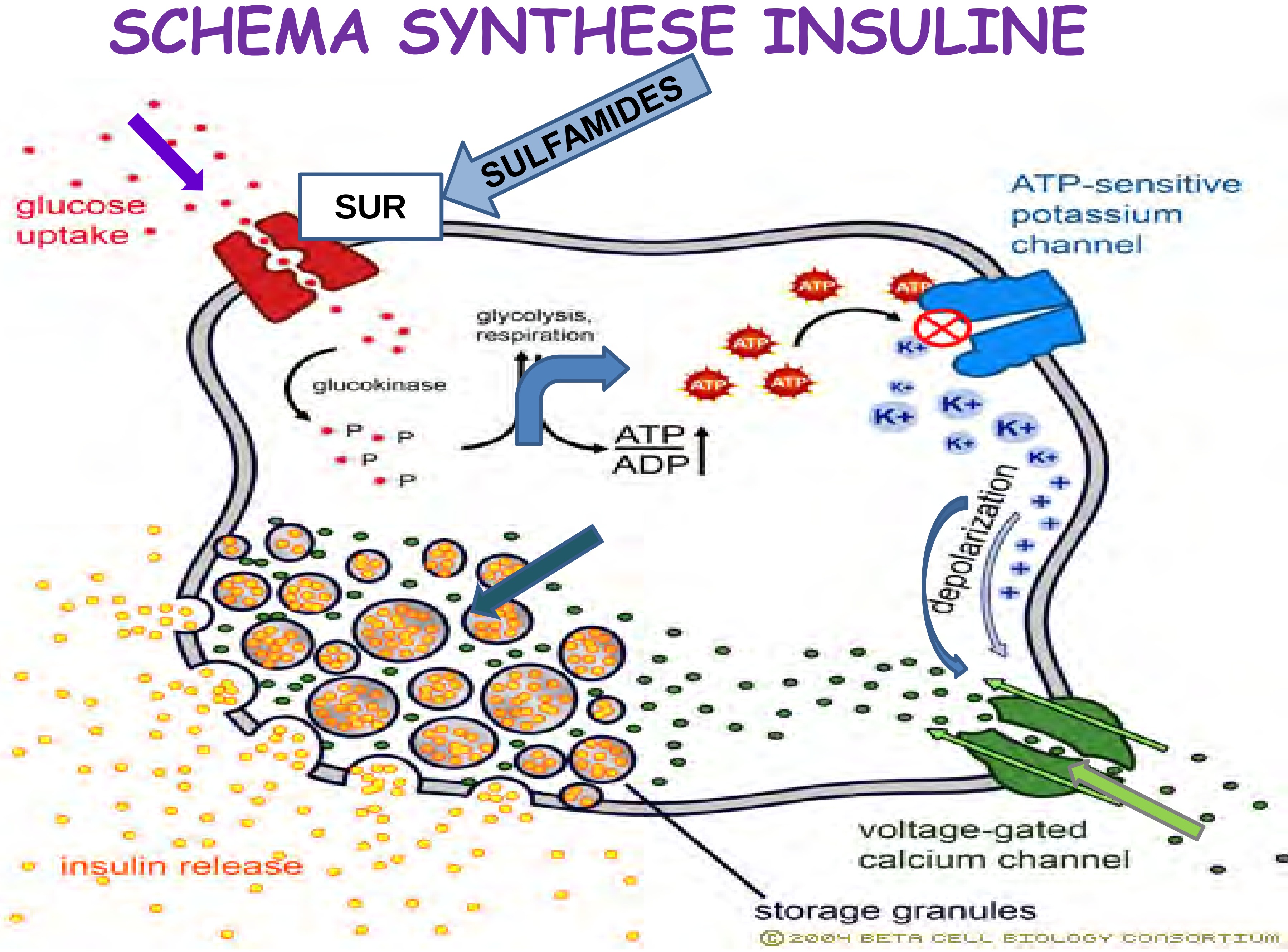
Sulfamides hypoglycémiants:

DCI	Spécialité	½ vie plasmatique (H)	Durée d'action (H)	Présentation	Posologie	élimination
1 ere génération						
Tolbutamide	Dolipal	5-7	6-12	500 mg	1- 4 cp	Rénale
Chlorpropamide	Diabénèse	36	24-75	500 mg	½ -1cp	Rénale
2eme génération:						
Glibenclamide	Daonil	4-10	24	2.5 mg-5 mg	1- 3 cp	Biliaire 60%
Glimepiride	Amarel	9	24	1-2-3-4 mg	1- 6 mg	Bil-rénale
Gliclazide	Diamicrom LM 30	10	18-24	30 mg	1 - 3 cp	Rénale
Glyquidone	Glurenor			30 mg		Biliaire

Données pharmacocinétiques

- Acides faibles(ionisés à PH physiologique)
- Absorption digestive presque complète.
- Liaison à l'albumine.
- Biotransformation hépatique en métabolites inactifs sauf pour glibenclamide et glimépiride.
- Élimination est essentiellement urinaire(+ voie biliaire pour glibenclamide et glimépiride).

SCHEMA SYNTHESE INSULINE



Les sulfamides hypoglycémiants

Contre-indications	Effets secondaires
Grossesse, allaitement	Hypoglycémies+++
Insuffisance hépatique	fréquentes(prolongée) Association avec Alcool!!!!
Insuffisance rénale	Prise de poids
allergie	

Les sulfamides hypoglycémiants

INTERACTIONS:

Associations déconseillées : AINS, prise d'alcool : majorations des hypoglycémies;

Précautions d'emploi :

- Miconazole (DAKTARIN ®) : hypoglycémies, comas
- Fluconazole (TRIFLUCAN®) : hypoglycémie par augmentation de la demi-vie des sulfamides
- Bêta bloquants : masque l'hypoglycémie

- -IEC : majoration de l'hypoglycémie
- -Salicylés à forte dose : majoration de l'hypoglycémie

Posologie

- la règle est de commencer par de faibles doses d'augmenter la posologie par paliers d'une à deux semaines.
- Il est inutile d'associer deux Sulfamides hypoglycémiants
- Au moment de la prescription, on doit informer les malades des effet secondaires possibles et surtout des moyens de prévenir l'hypoglycémie.

En résumé

•Il en existe plusieurs mais ils ne sont pas tous identiques. Certains doivent se prendre plusieurs fois par jour, d'autres en une seule prise ; il faut respecter ces modes de prises pour avoir une efficacité maximale.

•Ils se prennent plutôt avant les repas, ou avant un petit-déjeuner consistant dans le cas d'une prise unique quotidienne.

•Ils doivent être évités si le repas est inexistant sous peine d'entraîner des hypoglycémies (chute du taux de sucre sanguin entraînant malaises, voire troubles de la conscience ou coma).

•En période d'épidémie de gastro-entérite, il arrive souvent d'avoir des nausées et des vomissements, les repas sont absents et le risque d'hypoglycémie est majeur si le sulfamide est absorbé.

•La dose doit être respectée : dose progressive en augmentant par palier en fonction des résultats obtenus sur les glycémies.

•Les doses doivent être diminuées chez le sujet âgé, ou si le rein fonctionne mal, car il existe un risque d'accumulation dans le sang et donc d'hypoglycémie.

•Pas de sulfamide hypoglycémiant au cours de la grossesse.

Glinides (insulinosecréteur)mode d'action similaire aux sulfamides

Caractéristiques pharmacocinétique des Glinides

-absorption rapide
-pic de concentration après 1 heure
-biodisponibilité 60%
-transport à 98% s/forme liée au protéine
-métabolisme hépatique métabolites inactifs
-demi vie plasmatique : (courte)
-élimination biliaire: 90%
-effet disparaît après 4H
-effet sur la glycémie postprandiale
-moins d'hypoglycémie

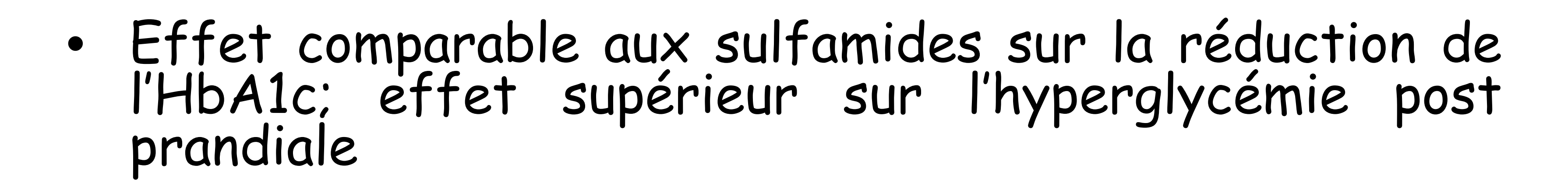


2-Prescription des Glinides

REPAGLINIDES / 0,5 , 1 et 2 mg

- 3 prises / jour avant chaque repas
- Dose unitaire 0.5 – 4mg
- Dose max 4 x 4mg = 16mg

• Surveiller la GPP



• Effet comparable aux sulfamides sur la réduction de l'HbA1c; effet supérieur sur l'hyperglycémie post prandiale

• Conditionné à la prise d'un repas : « un repas une prise; pas de repas pas de prise » : flexibilité; amélioration de l'observance; mais prises multiples.

Les Glinides

Contre-indications

Grossesse , allaitement

Insuffisance hépatique

Effets secondair

Hypoglycémie moindre

Prise de poids

Donné en cas d'I rénale modérée

Les glinides : interactions

Augmentation de l'effet hypoglycémiant :

- IMAO, β bloquants non sélectifs, IEC, salicylés, AINS, octréotide, alcool, stéroïdes anabolisants

Diminution de l'effet hypoglycémiant :

- Contraceptifs oraux, corticostéroïdes, danazol, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques

- Interaction possible avec les médicaments sécrétés par voie biliaire

3- Incrétines

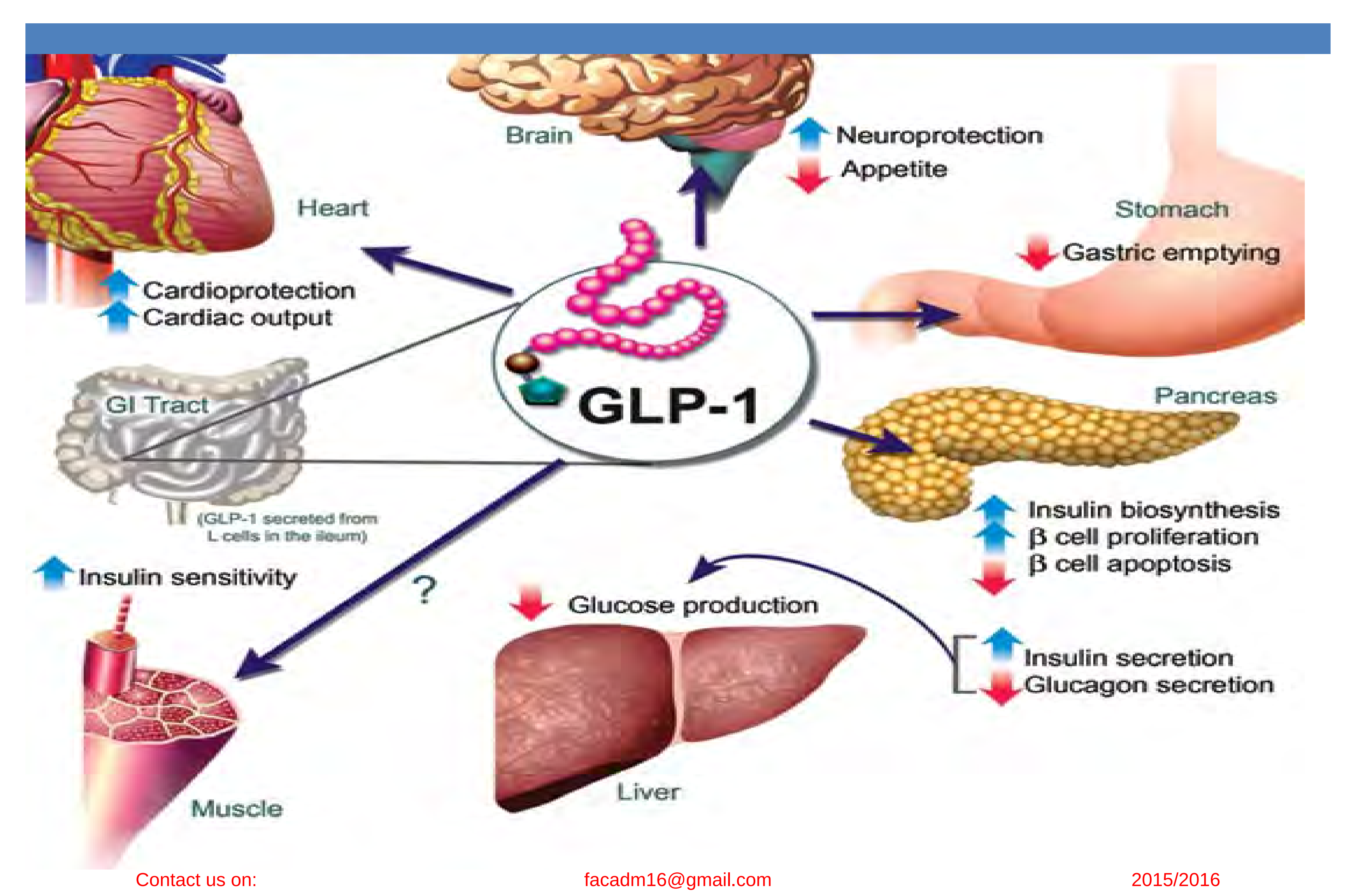
-Sécrétion stimulée par l'alimentation , secrétée par C L intestinale (GLP1 -GIP)

-Catabolisme rapide : enzyme DPP-IV(dipeptidyl peptidase IV) Demi-vie plasmatique du GLP-1 endogène =1 à 2 minutes

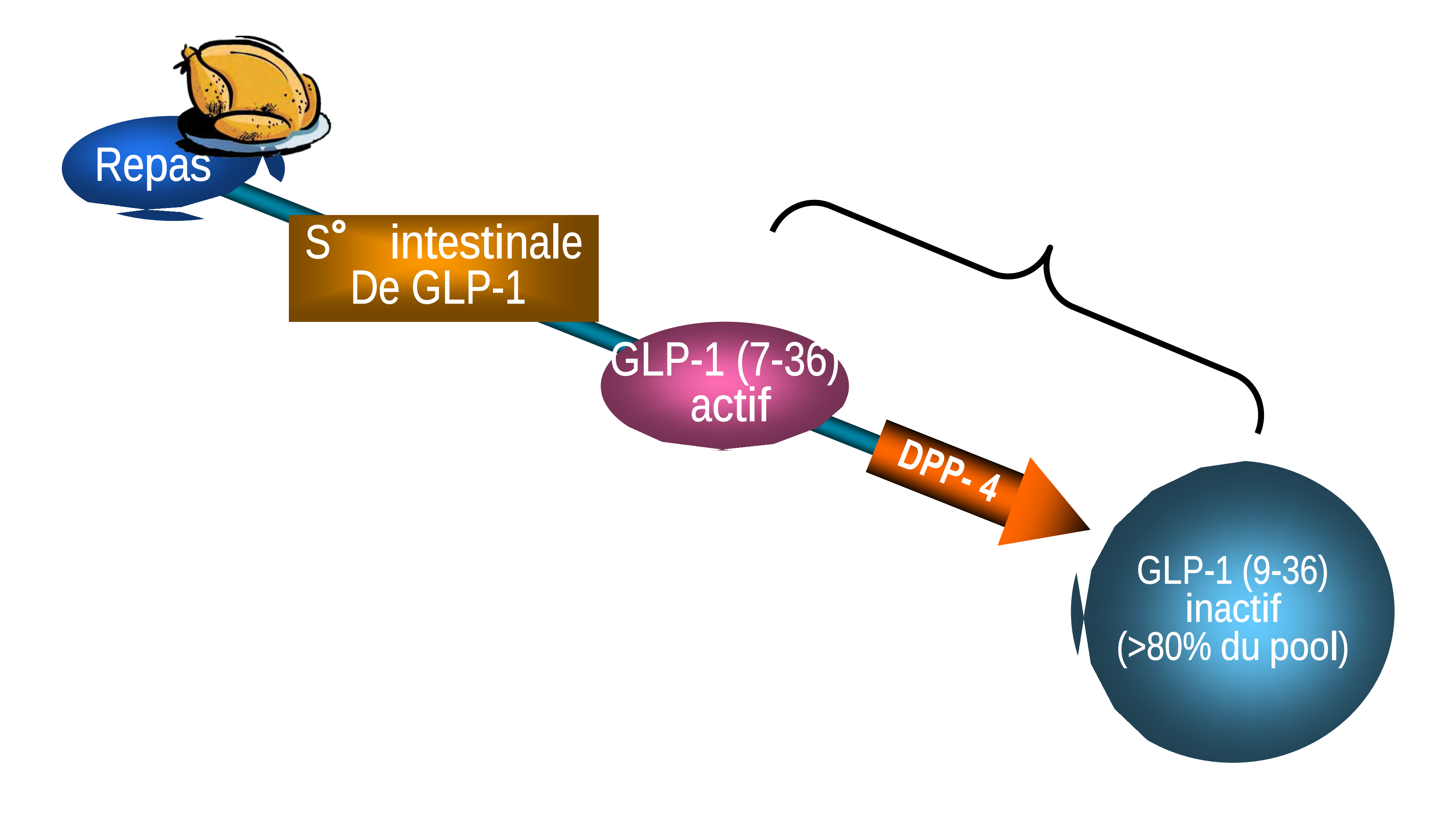
-GLP1 va stimuler la sécrétion de l'insuline au niveau de la cellule β pancréatique ,après la prise alimentaire .cette même molécule inhibe les effets du glucagon ,ainsi elle participe à baisser la glycémie postprandiale .

-Autres effets extra pancréatiques :le ralentissement de la vidange gastrique, système augmentation la satiété et il améliore la fonction myocardique.

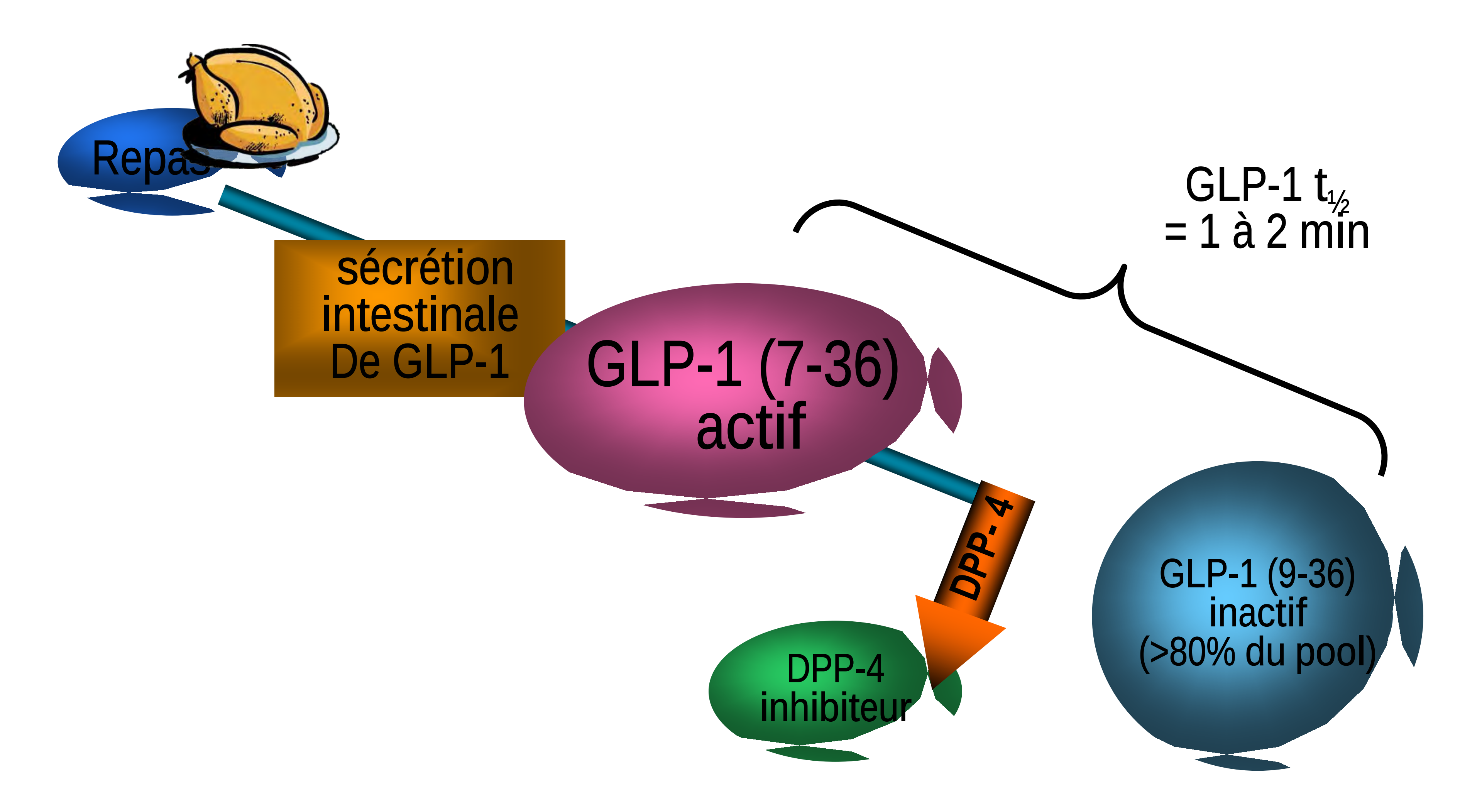
Effets du GLP-i



Le GLP-1 est très rapidement dégradé par la DPP4



2 approches thérapeutiques :
Inhibition de la DPP4 ou analogues lents du GLP-1



GLP-1 = glucagon-like peptide–1; DPP-4 = dipeptidyl-peptidase–4
Adapted from Deacon CF, et al. Diabetes. 1995;44:1126-1131.



LES INHIBITEURS DE LA DPP IV

- Sitagliptine (JANUVIA®) et Vildagliptine (GALVUS®)
- Baissent HbA1c de 0,5 à 1 %
- PAR VOIE ORALE EN UNE SEULE PRISE/JOUR
- TRES BIEN TOLERES
- NEUTRALITE PONDERALE

23

CP : 100 mg 1CP /J

Les Analogues du GLP-1



= agonistes du récepteur du GLP-1

- **Exénatide (2005)**
- **Liraglutide**

Injectables : 1 ou 2 x / jour à doses progressives

En association avec autres antidiabétiques

Effets indésirables

- Digestifs: nausées, vomissement
- Hypoglycémie (en association avec sulfamide)
- Pancréatite aiguë ? (facteurs étiologiques associés)

Contre indications: insuffisance rénale sévère

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Femme enceinte ou allaitante
- Enfant et adolescent (âge < 18 ans)
- DT1, acidocétose diabétique
- Pancréatite
- Insuffisance rénale : (DFG < 30 ml/mn)
- Anomalies hépatiques :
  - -Insuffisance hépatique sévère pour Sitagliptine
  - -Transaminases > 3N pour vildagliptine

Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (sitagliptine, vildagliptine)

Mode d'action	Inhibent la dégradation du GLP-1 endogène
Réduction prévue de l'HbA_{1c}	~ 0,8 %
Réactions indésirables	Sitagliptine : Minime Vildagliptine : surveillance de la fonction hépatique requise
Effets sur le poids	Effet neutre
Effets CV	Inconnus

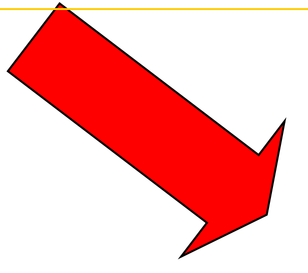
Nathan DM *et al*. *Diabetes Care* 2006;29(8):1963-72.

C-Inhibiteurs des α-glucosidases

Glucobay (50/100 mg)

Inhibiteurs α glucosidase bloquent l'action des enzymes intestinales responsables de la dégradation des sucres complexes en sucres simples assimilables au cours du repas d'où du pic glycémique postprandial.





Diminution des glycémies post-prandiales

■ Acarbose : GLUCOBAY ® : cp 50, 100 mg

Miglitol : DIASTABOL ® : cp 50, 100 mg

non commercialisé en Algérie

Acarbose :

Grande affinité pour les α-glucosidases.
Effet Revesible
Faible absorption intestinale.
Métabolites inactifs.
Demi-vie : 6 à 8 heures.
Elimination urinaire et fécale.

C. Treillard APRHOC 2006 Tulle

La prescription en pratique



- Débuter à doses très progressives (limiter les effets digestifs)
- en début de repas (efficacité)
- Posologie 50 3x (100 3x)

Inhibiteurs des a 1-glucosidases



Contre-indications

- Grossesse, allaitement
- âge < 15 ans
- allergie
- insuffisance rénale sévère (clairance < **25** ml/min)
- ATCD de sub-occlusion et
- maladies inflammatoires coliques

Effets secondaires

- flatulences
- météorismes, diarrhée
- douleurs abdominales

Effets thérapeutiques



- GPP ≅ -0,5 g/l
- G à j ≅ -0,25 g/l
- HbA1c ≅ -0,6%
- Poids: sans effet

Inhibiteurs de l'α-Glucosidase

Mode d'action	↓ taux de digestion des polysaccharides dans l'intestin grêle proximal (ce qui abaisse principalement la GPP, sans causer d'hypoglycémie)
Réduction prévue de l'HbA_{1c}	0,5 à 0,8 %
Réactions indésirables	• Accroissement de gaz intestinaux • Symptômes GI
Effets sur le poids	Effet neutre sur le poids
Effets CV	Rapport non confirmé de réduction des complications graves dans un essai clinique

Nathan DM *et al*. *Diabetes Care* 2006;29(8):1963-72.

LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Messages Clés à Retenir



Agir tôt et rapidement lorsque le diabète est diagnostiqué

Débuter avec les interventions non pharmacologiques et la metformine

Obtenir et maintenir les objectifs glycémiques normaux

LES DERNIERES RECOMMANDATIONS DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2

OBJECTIFS GLYCEMIQUES

	OPTIMAL	SATISFAISANT	MAUVAIS
Glycémie à jeûn	< 1,10	< 1,30	> 1,30
Glycémie post prandiale	< 1,40	< 1,80	> 1,80
HbA1c (%)	< 6,5	< 7,5	> 7,5

CONSENSUS ADA –EASD DU TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2

1° ETAPE



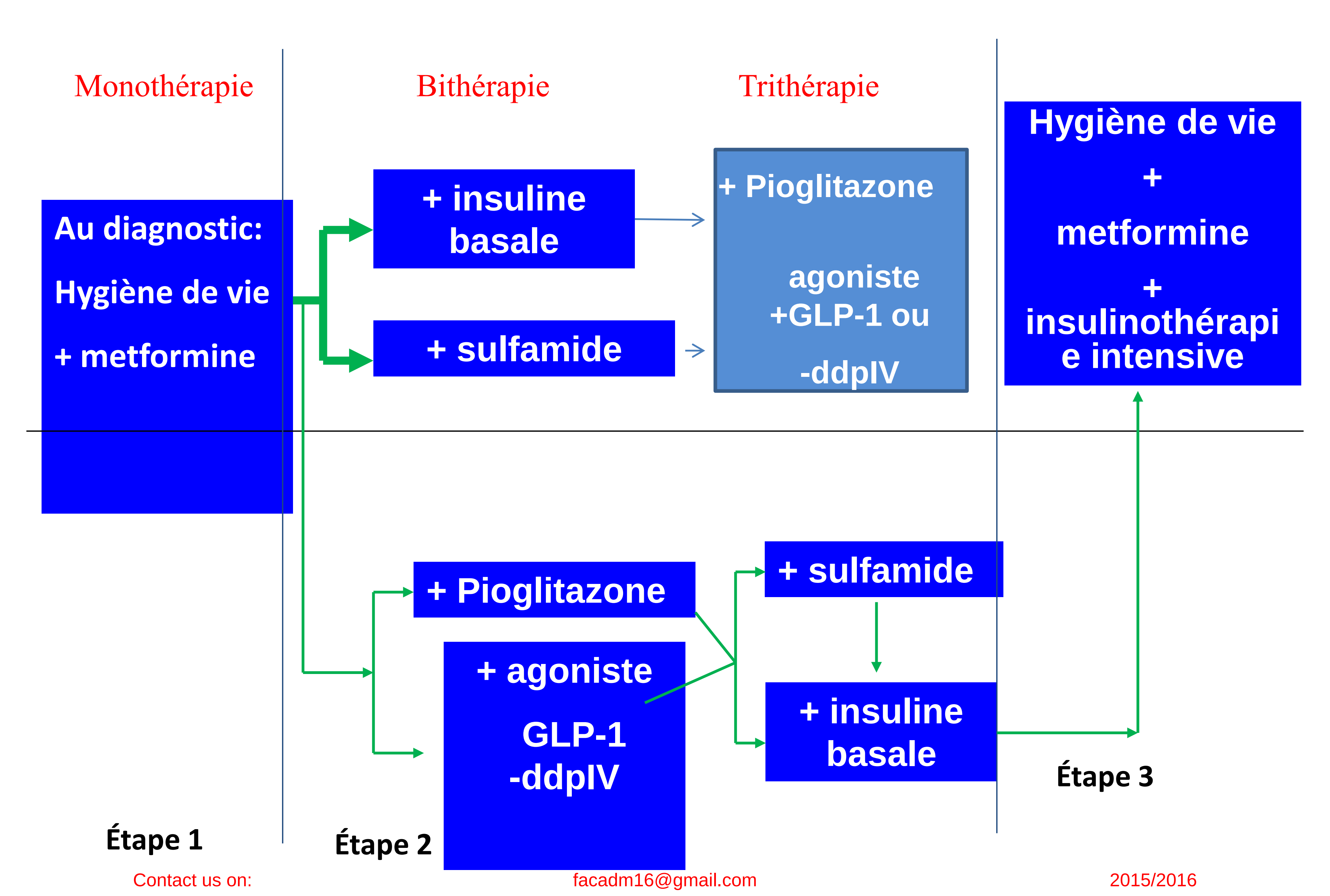
Mesures hygiéno-diét (MHD).
+ METFORMINE

LA METFORMINE est à initier en même temps que les MHD (diététique + activité physique) dès le diagnostic du diabète.

Avantages:
- effet sur le contrôle glycémique
- pas de prise de poids
- pas d'hypoglycémie
- bonne acceptation par les malades
- peu d'effets secondaires
- coût relativement bas

•Le plein effet de la metformine n'est obtenu qu'après 1 à 2 mois.

Consensus ADA-EASD pour le traitement du DT2



ADA/EASD 2012

Société Francophone du Diabète

Alimentation saine, contrôle du poids et augmentation de l'activité physique

Monothérapie initiale — Metformine

	Metformine
Efficacité (↓ HbA_{1c})	Elevée
Hypoglycémie	Faible risque
Poids	neutre/perte de poids
Effets Indésirables	GI/ acidose lactique
Coût	Faible

Si nécessaire pour atteindre une cible d'HbA_{1c} individualisée après -3 mois, avancer à la bithérapie orale (l'ordre ne dénote aucune préférence)

Bithérapie orale

	Metformine + Sulfamides [b]	Metformine + Thazolidine-dione (TZD)	Metformine + Inhibiteur DPP-4	Metformine + Agoniste des récepteurs au GLP-1 (GLP-1 RA)	Metformine + Insuline (généralement basale)
Efficacité (↓ HbA_{1c})	Elevée	Elevée	Intermédiaire	Elevée	La plus élevée
Hypoglycémie	Risque modéré	Faible risque	Faible risque	Faible risque	Risque fort
Poids	Prise de poids	Prise de poids	Neutre	Perte de poids	Prise de poids
Effets indésirables sévères	Hypoglycémie [c]	Oedème, IC, Fx [c]	Rares [c]	GI [c]	Hypoglycémie [c]
Coût	Faible	Elevé	Elevé	Elevé	Variable

Si nécessaire pour atteindre une cible d'HbA_{1c} individualisée après -3 mois, avancer à la bithérapie orale (l'ordre ne dénote aucune préférence)

STratégie

Trithérapie orale

Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +	Metformine +
Sulfamides +	Thiazolidine-dione +	Inhibiteur DPP-4 +	Agoniste des récepteurs au GLP-1 +	Insuline (généralement basale) +
TZD	SU[b]	SU[b]	SU[b]	TZD
ou Inhibiteur DPP-4	ou Inhibiteur DPP-4	ou TZD	ou TZD	ou Inhibiteur DPP-4
ou GLP-1-RA	ou GLP-1-RA	ou Insuline[d]	ou Insuline[d]	ou GLP-1-RA
ou Insuline[d]	ou Insuline[d]			

Si un traitement combiné incluant l'insuline basale a échoué pour obtenir une cible d'HbA$_{1c}$ après 3-6 mois,
avancer vers une stratégie plus complexe de traitement par insuline, souvent en combinaison à 1-2 médicaments non insuliniques

Insulinothérapie plus complexe

Insuline (injections pluri quotidiennes)

L'ESCALADE THERAPEUTIQUE

DIETETIQUE
ACT.PHYSIQUE

MONOTHERAPIE
ORALE

POLYTHERAPIE
ORALE

TRAITEMENT
MIXTE

INSULINE